

# Uso appropriato dei farmaci antifungini

Appropriate use of antifungal agents

Elio Castagnola <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Responsabile UOC Malattie Infettive, Istituto Giannina Gaslini, Genova

## Abstract

As knowledge increases faster and faster, authorizations for drug use often don't report the most recent evidence. In addition, trials on pediatric populations are rare: as a consequence, a lot of drugs in pediatrics are prescribed out of their indications. This is called off-label use, if the drug isn't approved for the treatment of a specific disease, or unauthorized use, if, for example, a dose isn't written in the summary of product characteristics. These uses aren't illegal, but physicians should take some steps in order to protect their liability: for example, the hospital should write documents based on shared scientific evidence, where the reasons supporting a choice are explained. Informed consent should be obtained, after an exhaustive explanation, from the parents. There is also the exceptional use, i.e. the use in desperate cases, where no other treatments are possible, but, for example, a study in an animal model has resulted in good outcomes. Even in this case, similar measures should be taken by the physician.

## Keywords

*Fungal infections; Off-label use; Unauthorized use; Exceptional use; Authorizations*

### Corresponding author

Elio Castagnola  
[castagnola.lavoro@gmail.com](mailto:castagnola.lavoro@gmail.com)

### Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA

## Il bambino come piccolo adulto

Molti dati sull'efficacia e talvolta sulla cinetica dei farmaci antifungini derivano da studi sull'adulto o da studi pediatrici su età diverse; ma il bambino piccolo non è necessariamente un piccolo adulto: forse per alcuni aspetti potrebbe essere così, ma non per quanto riguarda la fisiologia del soggetto. La mancanza di studi approfonditi di cinetica e di dinamica in condizioni fisiologiche e patologiche comporta il rischio di prescrivere delle terapie non adeguate. La situazione è persino peggiore per i dati di sicurezza in età pediatrica, che vengono ottenuti in tempi sempre successivi rispetto a quelli relativi all'adulto. Per giunta sono scarsissimi i dati di comparazione di efficacia, tanto che per la stesura delle linee guida europee per le infezioni da *Candida* in pediatria, si è utilizzato un approccio accettato dall'EMA e così riassumibile: se l'indicazione è la stessa (es. candidemia) e se nell'adulto il farmaco si è dimostrato efficace (es. micafungina), allora si presume che quello stesso farmaco sia efficace anche in pediatria. In considerazione della diversa cinetica del farmaco, cambiano anche i dosaggi. Perciò, nella stesura delle linee guida ESCMID [1], i gradi A, B, C, D della raccomandazione sono stati basati, a parità di conoscenza sull'efficacia, sulla disponibilità di dati cinetici sostanziosi e sostanziali per poter determinare la dose giusta nel bambino.

### Problematiche operative e legali

Per paradosso oggi esistono più dati affidabili comparativi in relazione alla profilassi nel neonato di basso peso piuttosto che dati sulla terapia in tutte le età pediatriche: gruppi di ricerca italiani hanno effettuato studi di profilassi su numeri assolutamente indiscutibili, mentre non esistono studi di terapia validati. Infatti, a causa della scarsa numerosità degli eventi, sono necessari numeri molto grandi per giungere a dati significativi.

Spesso succede che i pediatri utilizzino schemi terapeutici al di fuori dell'indicazione approvata per un determinato farmaco. Infatti "la conoscenza" è spesso più rapida dei tempi necessari per modificare le autorizzazioni e frequentemente si finisce per usare fuori indicazione le molecole, anche quando ormai è scientificamente provato che "il nuovo schema terapeutico" è più efficace e magari anche meno tossico. Questo al momento rappresenta un problema, anche legale, di non facile e univoca risoluzione.

Infine c'è la necessità di ragionare in termini di farmacoeconomia, che in pediatria rappresenta un ulteriore problema per l'assenza di formulazioni adeguate (es. fiale contenenti quantità di farmaco di gran lunga superiori a quelle necessarie per l'utilizzo, almeno in determinate età). In questi casi è prassi diffusa quella di utilizzare la stessa fiala per un periodo di 24-48 ore, in presenza di adeguate condizioni di sterilità e di manipolazione. Tuttavia questa prassi si scontra talvolta con la carenza di dati sulla conservazione del farmaco dopo ricostituzione e sulla scarsità o addirittura assenza di indicazioni in tal senso da parte delle aziende produttrici: alcuni farmaci sono molto costosi, e a volte non riportano in scheda tecnica la durata di conservazione dopo la ricostituzione, cosa che comporta un aumento dei costi almeno in determinate fasce di età pediatrica.

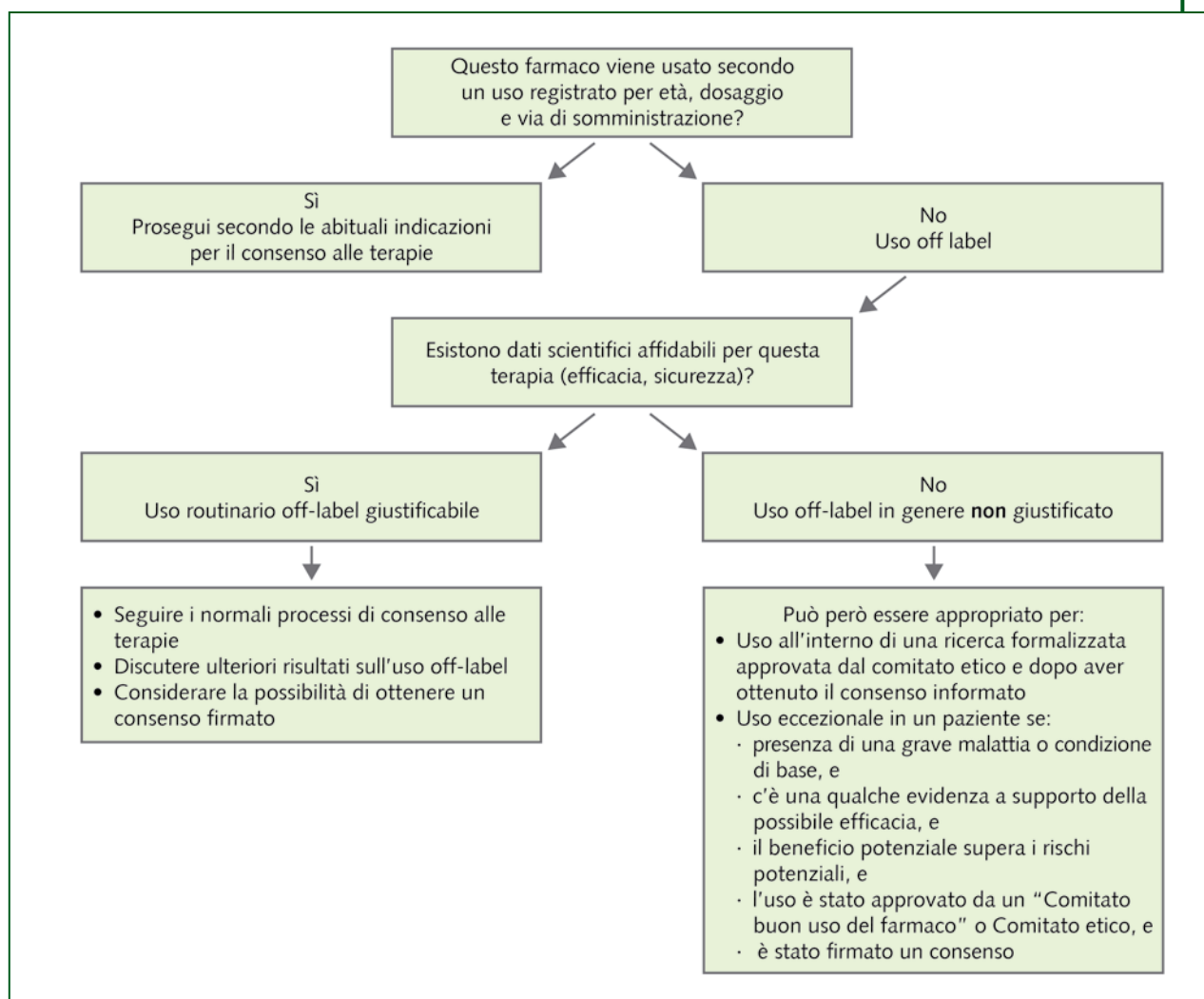
È peraltro necessario che queste procedure interne all'ospedale siano scritte, validate e accettate. È avvenuto recentemente un errore terapeutico a Roma dovuto a una soluzione enterale somministrata per via venosa [2]: dai giornali è emerso che uno dei punti su cui i magistrati hanno insistito maggiormente era la mancanza di procedure scritte per la gestione della problematica dell'enterale e della parenterale somministrate allo stesso paziente. Può sembrare un'inezia, ma la stesura di una procedura di questo genere avrebbe comportato la valutazione e la verifica dei processi messi in atto solitamente e la possibilità di accorgersi che si potrebbero commettere (o magari si stanno già commettendo) degli errori. L'autorità regolatoria divide grossolanamente l'uso dei farmaci in:

- uso off-label (non incluso o dichiarato nell'autorizzazione, es. l'uso di penicillina per curare l'aspergillosi);

- uso non autorizzato (una dose non autorizzata, es. micafungina 10 mg/kg).

In ogni caso le nostre conoscenze spesso sono più rapide delle autorizzazioni: la possibilità di riferirsi a linee guida e dati di letteratura non è medicina difensiva. Anzi, sarebbe medicina difensiva non adoperare le sostanze non autorizzate, ma scientificamente dimostrate efficaci, così rischiando di ledere la salute del paziente. La difesa del medico consiste nel lavorare bene ed essere consapevoli di essere fuori da un certo ambito per determinati motivi, che ci si è preoccupati di mettere per iscritto.

L'uso off-label non è illegale: si può prescrivere un farmaco fuori indicazione, ma può presentare dei problemi amministrativi, ad esempio possono essere richieste spiegazioni sul motivo del suo utilizzo, magari per ragioni economiche. Il modo corretto di affrontare il problema consiste nello spiegare per iscritto sulla base della letteratura l'uso proposto e nell'avere all'interno del proprio ospedale un sistema che tenga traccia del fatto che un farmaco non viene utilizzato secondo un uso registrato per età, per dose o per somministrazione e che se ne fa, quindi, un uso fuori indicazione, ma che questo uso è compatibile con le nuove conoscenze in determinate condizioni cliniche. Bisogna verificare se ci sono dati scientifici affidabili di efficacia e di sicurezza e se esiste una linea guida che ha raccolto e riassunto i dati disponibili. In caso affermativo, per esempio, l'ospedale può mettere per iscritto che, in presenza di una linea guida che approva la dose di micafungina di 10 mg/kg nel neonato di basso peso con can-



**Figura 1.** Diagramma per identificare un uso off-label giustificato. Modificato da [3]

didemia, l'ospedale stesso giudica quella dose corretta. L'ospedale la accoglie, perché con questa dose la letteratura medica, più aggiornata, ha dimostrato che i bambini sopravvivono e presentano minore probabilità di sequele neurologiche.

Quindi, una volta elaborata una procedura per iscritto, è possibile seguire i normali processi di consenso alle terapie, parlandone con il genitore e spiegandogli che si somministrerà un determinato farmaco a una certa dose non riportata sui foglietti illustrativi, ma sostenuta dai dati di letteratura, spiegando che un consenso informato non è una manleva: in effetti, in caso di eventi negativi, la responsabilità rimane del medico. Il consenso informato costituisce la certificazione che medico e genitori hanno parlato della questione e che, nei limiti della situazione, i genitori hanno capito che cosa si intende fare. L'uso fuori indicazione in genere non sarebbe giustificato in assenza di dati di tollerabilità e di sicurezza, ma potrebbe essere usato nel contesto di uno studio clinico controllato, che prevede un comitato etico e le autorizzazioni necessarie.

Oppure potrebbe trattarsi di un uso eccezionale: per esempio in caso di un'infezione molto rara, per la quale esistono solo dati relativi ai modelli animali, l'unica alternativa per cercare di evitare il decesso del paziente è tentare di trattarlo secondo un modello animale. In alcuni centri talvolta si usano i modelli animali facendo delle *translations* sull'uomo, specie sul neonato per quanto riguarda la farmacocinetica e se la malattia e la condizione di base sono gravi. Per esempio in un neonato di 500 g con un'infezione da *Candida* del sistema nervoso centrale, con grave intolleranza alle echinocandine e ad amfotericina B, in profilassi con fluconazolo, non sarebbe possibile somministrare voriconazolo perché sotto i due anni è controindicato, ma esiste qualche esempio a supporto della possibile efficacia, inoltre passa la barriera ematoencefalica e la MIC per questa *Candida* è inferiore al valore del *wild type*. Quindi il beneficio potenziale supera i rischi: da una parte c'è un danno retinico potenziale, ma dall'altra, in assenza di terapia, potrebbero esserci il decesso o gravi sequele neurologiche.

Il diagramma in Figura 1 riassume questo percorso e sottolinea l'importanza di reperire dati di letteratura che dimostrino sicurezza, meglio se nell'uomo; altrimenti il quadro clinico deve essere tale da mettere in gioco la vita del paziente: in questo caso la situazione deve essere illustrata chiaramente al genitore, facendogli firmare una dichiarazione nella quale attesta che ha deciso, in accordo con il medico, di rischiare. Ciò non toglie, ovviamente, che le responsabilità del medico resteranno.

### Warning dell'EMA su micafungina

Per quanto riguarda micafungina, esiste un *warning* di EMA, ma non di FDA e nemmeno dell'ente regolatorio giapponese (micafungina è stata sviluppata in Giappone, in accordo con la normativa di questo Paese, nel quale vi è una grande incidenza di carcinomi epatici anche per ragioni etniche). Infatti, studi a lungo termine sul ratto a dosaggi molto elevati (corrispondenti a un'esposizione plasmatica 8 volte la dose massima indicata nell'uomo) e per tempi molto prolungati (fino a sei mesi, che corrispondono a un quarto della vita media di un ratto e quindi a circa 20 anni nell'uomo), richiesti per la registrazione dall'ente regolatorio giapponese, hanno evidenziato una maggiore incidenza di foci di epatociti alterati e di adenomi (tumori benigni) epatici. A seguito di questi studi l'EMA ritiene che micafungina possa essere utilizzata se si effettuano:

- un attento monitoraggio della funzione epatica in corso di terapia;
- la sospensione della terapia in caso di aumento significativo e persistente delle transaminasi;
- l'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nell'uso del farmaco, soprattutto in pazienti con epatopatia grave o malattia epatica cronica nota come fattore di rischio per neoplasia epatica, fibrosi epatica o cirrosi, epatite virale, malattia epatica neonatale o deficit enzimatico congenito o in caso di terapia concomitante con altri farmaci epatotossici e con proprietà genotossiche mutagene;

e consiglia di usare micafungina se le altre terapie non sono appropriate. In realtà, il medico normalmente esegue queste valutazioni prima di assegnare o dopo aver assegnato la terapia a un paziente, fanno parte della normale gestione clinica e, inoltre, va considerato che questo farmaco risulta l'unico

registrato per la candidemia neonatale. Per le altre echinocandine non sono disponibili studi paragonabili. Inoltre, dati di sorveglianza post-marketing confermano la tollerabilità della molecola, non essendoci ad oggi segnalazioni di tumori epatici correlati all'assunzione della terapia. L'esistenza del *warning* è stata riportata nelle linee guida europee recentemente pubblicate per completezza e correttezza dell'informazione, ma il gruppo degli esperti non lo ritiene clinicamente rilevante e non esclude un effetto di classe, visto che la tollerabilità epatica negli studi registrativi appare molto simile per le echinocandine [4].

Il gruppo europeo che ha stilato la raccomandazione per la terapia delle infezioni da *Candida* in pediatria assegna a micafungina un'indicazione B1 (non ci sono in quel documento raccomandazioni di livello A perché non ci sono studi randomizzati) per la terapia della meningoencefalite da *Candida* del neonato [1]. L'indicazione è di livello B1 perché ci sono dati traslazionali che attestano la sicurezza e l'efficacia della dose approvata nel neonato.

## Bibliografia

1. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 38-52; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12040>
2. Santoro G. Neonato morto a Roma: era sano, non ucciso da infezione. Oggi autopsia, risultati a metà agosto. Lunedì mamma da pm. ANSA, 2012. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ansa.it/web/notizie/rubriche/cronaca/2012/07/23/Neonato-morto-San-Giovanni-Balduzzi-invia-ispettori\\_7223728.html](http://www.ansa.it/web/notizie/rubriche/cronaca/2012/07/23/Neonato-morto-San-Giovanni-Balduzzi-invia-ispettori_7223728.html) (ultimo accesso gennaio 2013)
3. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, et al. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006; 185: 544-8
4. Dati di postmarketing forniti da Astellas